Ueber Fettgehalt und multiple Adenombildung in der Nebenniere.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

verfasst und einer

hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Paul Ewald,
approbierter Arzt.

München, 1902.
Kgl. Hof- und Universitäts-Buchdruckerei von Dr. C. Wolf & Sohn.

Ueber Fettgehalt und multiple Adenombildung in der Nebenniere.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

verfasst und einer

hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Paul Ewald,
approbierter Arzt.

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

München, 1902.
Kgl. Hof- und Universitäts-Buchdruckerei von Dr. C. Wolf & Sohn.

Gedruckt mit Genehmigung der medizin. Fakultät
der Universität München.

Referent: Herr Obermedizinalrat Prof. Dr. O. Bollinger.

Seinem hochverehrten Lehrer

Herrn

Professor Dr. Schmaus

in Dankbarkeit gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548325_0071

Es sind etwa 50 Jahre vergangen, seitdem Hyrtl seinen bekannten und oft citierten Ausspruch gethan hat, „dass die unbekannte Funktion der Nebennieren dieses Organ vor lästigen Nachfragen in der Heilswissenschaft sichere“. In diesem Zeitraum sind unendlich viele Einzelheiten anatomischer und physiologischer Art aufgehäuft worden, ohne dass dadurch die Natur und Bedeutung der Nebennieren um vieles bekannter geworden wäre. Zwar weiss man jetzt, dass die Integrität der Nebennieren eine notwendige Vorbedingung für die Erhaltung oder doch für das normale Funktionieren des Organismus ist. Diese Thatsache wurde bis vor kurzem keineswegs für so selbstverständlich gehalten: noch im Jahre 1886 hat Nothnagel[1]) auf Grund seiner Untersuchungen an 150 Kaninchen, denen er die Nebennieren zerstört hatte, behauptet, dass auch lange Zeit nach der Operation keine sichtbare Veränderung im Allgemeinbefinden eingetreten sei; er konnte weder die von anderen Autoren gefundenen und beschriebenen Symptome von seiten des Darms, des Nervensystems und des Blutes nachweisen, noch sah er abnorme Pigmentierungen der Haut auftreten, wie man dies hätte erwarten sollen, seitdem Addison auf den Zusammenhang der Bronzefärbung der Haut, in Verbindung mit einer schweren Alteration des Gesamtnervensystems, mit einer pathologischen Veränderung der Nebennieren hingewiesen hatte. Kurze Zeit später kontrollierte jedoch Tizzoni[2]) diese Versuche und stellte fest, dass alle Tiere nach Exstirpation beider Nebennieren zu Grunde gegangen wären, manchmal erst, nachdem

sie relativ lange am Leben erhalten werden konnten. Diese Behauptung ist jetzt so oft mit gleicher oder modifizierter Versuchsanordnung [u. a. von Abelons,[3]) Dominicis,[4]) Pal[5])] nachgeprüft und wiederholt worden, dass wohl an der Richtigkeit nicht mehr zu zweifeln ist.

Worin nun aber der Einfluss auf den Gesamtorganismus besteht, ob durch die Nebennieren ein Stoff gebildet, zerstört oder verändert wird — und alle drei Möglichkeiten sind einmal als Thatsachen beschrieben worden —, darüber existieren die verschiedensten und widersprechendsten Theorien und Angaben, und alle Schlüsse, die aus den gefundenen Thatsachen mit mehr oder weniger Berechtigung gezogen wurden, können keinen Anspruch darauf machen, vollständig begründet und beweiskräftig zu sein, noch weniger sind sie danach angethan, eine erschöpfende Erklärung über die Funktion der Nebennieren zu geben. Von allen Behauptungen ist wohl nur die Blutdruck erhöhende Wirkung des Nebennierenextraktes zur allgemeinen Anerkennung gelangt und wird auch hie und da therapeutisch zur Anwendung gebracht; worauf jedoch diese Wirkung beruht, und ob die Nebennieren noch andere Funktionen haben und welche, alles dies geht über Vermutungen nicht hinaus und soll daher bis auf wenige Bemerkungen unberücksichtigt bleiben.

Von den Arten der Untersuchungsmethoden wurde schon die Exstirpation resp. die Zerstörung der Nebennieren erwähnt. Auch die chemische Analyse beider Substanzen wurde oftmals vorgenommen, und eine grosse Anzahl mehr oder weniger kompliziert gebauter Stoffe nachgewiesen. Über die Natur der Nebennieren wurde man sich dadurch ebensowenig klarer, wie durch die zahlreich angestellten Injektionsversuche mit Nebennierenextrakt. Auch hier erheben sich alle über die physiologische Funktion

der Nebenniere aufgestellten Meinungen nicht über den Wert von Hypothesen.

Vergleichende anatomische Studien stellten zwar das Vorkommen der Nebennieren bei allen Vertebraten fest, fanden auch, dass Rinden- und Marksubstanz bei manchen Tieren vollständig von einander getrennt vorkommen [Leydig,[6]) Wiedersheim[7])], — welche Rolle sie aber spielen, blieb unklar. Und die Entwicklungsgeschichte hat noch nicht einmal mit Sicherheit entschieden, welches der Ursprungsort der Nebennieren ist: von den verschiedenen Autoren werden die verschiedensten embryonalen Gewebe angegeben.

Untersuchungen des zu- und ablaufenden Blutes können hier, ebenso wie der Streit, ob die Nebennieren zu den Drüsen zu rechnen seien, übergangen werden, da Neues von ihnen nicht gebracht ist.

Am zahlreichsten von allen Untersuchungen sind die anatomischen. Seitdem Alexander Ecker[3]) 1846 in einer eingehenden Monographie die histologische Struktur der Nebennieren des Menschen und mehrerer Tiere beschrieben hat, sind fast in jedem Jahr neue Beiträge und Resultate feinerer Untersuchungen geliefert worden, so dass es schon eine ganze Reihe von klassischen Arbeiten über die Histologie der Nebennieren gibt. Man kann sagen, der Bau der Mark- und Rindensubstanz, die Anordnung der Zellen in dem Maschenwerk der verschiedenen Schichten, die Form der Zellen selbst, der Blut- und Lymphgefässverlauf, das Verhalten des Bindegewebes, das die Kapsel bildet und das den spezifischen Zellen selbst zur Stütze dient, alles dieses ist genau erkannt und beschrieben worden. Mit der Verfeinerung der mikroskopischen Untersuchungsmethoden, namentlich der Färbetechnik, wurden auch einzelne Substanzen gefunden, die aber, von einem Autor in grösserer,

vom anderen in kleinerer Menge, vom dritten überhaupt nicht beobachtet, niemals als für die Nebennieren charakteristisch angesehen werden konnten, einmal, weil sie in verschiedenen anderen Körperorganen gleichfalls — und oft in viel grösserer Menge — vorkommen, zweitens, weil man ihre chemische Natur so wenig deutlich erkennen konnte, dass man sich auch hier über ihre Bedeutung nur Vermutungen hingeben konnte.

Es würde zu weit führen, hier alle beobachteten Körper aufzuzählen und ihre Anordnungsweise in den Nebennierenzellen zu beschreiben. Hier sollen nur die Untersuchungen mitgeteilt werden, die über den Fettgehalt der Nebennieren angestellt wurden.

Dass Fett in den Nebennieren vorkommt, wird von fast allen Autoren kurz bemerkt, ohne dass jedoch auf die Bedingungen des Vorkommens und die Anordnung des Fetts in den verschiedenen Zonen der Rindensubstanz näher eingegangen wird. Ja, neuerdings fehlt es sogar nicht an Stimmen, die den vermeintlichen Fettgehalt leugnen oder behaupten, dass es sich bei dem reichen Vorkommen des fraglichen Körpers in der Hauptsache um einen mit Fett nicht identischen Stoff handle. Darauf soll später besonders zurückgekommen werden; zuerst mögen die Resultate verzeichnet werden, zu denen die Untersuchungen, die an den Nebennieren von Mensch, Schaf, Schwein, Kalb, Kaninchen und Maus angestellt wurden, geführt haben. Vorauszuschicken ist, dass das Fett in den ersten Präparaten mit Osmiumsäure sichtbar gemacht wurde und — nachdem hier scheinbar nicht alles Fett gefärbt wurde und neben tief schwarzen Stellen solche mit mehr oder weniger brauner Farbe auftraten — eine an einer anderen Stelle der Arbeit zu schildernde und zu rechtfertigende nachfolgende Alkoholbehandlung der osmierten Schnitte angewandt wurde, um eine vollkommene

Schwarzfärbung des Fetts zu erzielen. Gleichzeitig wurden die in Formalin aufbewahrten Gefrierschnitte desselben Präparats mit Scharlach-R. gefärbt, das Michaelis[9]) vor ca. einem Jahre gefunden hat, und das verschiedene Vorzüge vor dem Sudan III voraus hat, vor allem die intensive Rotfärbung auch der kleinsten Fettkugeln, die durch Sudan überhaupt nicht zu Gesicht gebracht werden können. Die Methode war, den Angaben von Michaelis folgend, diese: Die Schnitte wurden 15 Minuten lang der Einwirkung einer gesättigten 60% Alkohollösung von Scharlach-R. ausgesetzt, darauf mit Alkohol abgespült und in Glycerin auf den Objektträger gebracht. Da osmierte und mit Scharlach behandelte Präparate absolut keinen Unterschied erkennen liessen, so wurde für die Folge zur Fettdarstellung die Scharlachbehandlung gewählt, die einfacher ist und auch klarere Bilder der Zellen gibt. Nur in zweifelhaften Fällen wurde die Osmiumsäurebehandlung zum Vergleich herangezogen.

Was zunächst das Vorkommen von Fett in den Nebennieren überhaupt betrifft, so lässt sich nach den zahlreichen Untersuchungen an den Präparaten der vorher genannten Tiere feststellen, dass sich alle Nebennieren durch einen mehr oder weniger grossen Fettgehalt auszeichneten. Dies gilt natürlich nur von der Rindensubstanz; wenn im Präparat auch einmal in der Marksubstanz fetthaltige Zellen auftraten, so konnten sie an ihrer Grösse und Struktur als zu einer der drei Zonen der Rindenschicht gehörig erkannt werden.

Was die alte Frage der Degeneration oder der physiologischen Fettinfiltration in unserem Falle betrifft, so wird von vielen und bedeutenden Forschern das erstere angenommen: Birch-Hirschfeld[10]) und Klebs[11]) schreiben beide, dass die fettige Degeneration, die nur die Rinde betrifft, bei Erwachsenen eine so gewöhnliche Erscheinung ist, dass man sie als normal betrachten kann.

Ganz ähnlich spricht sich Ziegler[12]) aus. Die dann schwer zu erklärende Thatsache, dass die „Degeneration“ gerade immer an der Grenze von Mark- und Rindensubstanz Halt macht, wird nicht weiter berücksichtigt. Gegen die Annahme der Degeneration ist aber auch noch Folgendes zu sagen: Bei ganz jungen Kindern und Tieren, ja schon bei Föten, wie man an menschlichen und tierischen (Schaf-) Früchten beobachten kann, ist schon reichlich Fett vorhanden, und zwar in gross- und kleinkörniger Form. Hier ist man doch gewiss nicht berechtigt, von einer Degeneration zu reden, zumal in ihnen — wie auch in Präparaten von erwachsenen Individuen — Zerfallserscheinungen, die neben der fettigen Metamorphose immer einhergehen sollen, nicht zu beobachten sind: der Kern ist immer erhalten, die Zellen haben ihre gewöhnliche Gestalt bewahrt und sind von entsprechender Grösse, wie die ohne Fett. Nichts deutet darauf hin, dass die Fettüberladung einzelner Zellen mit einem Untergang derselben vergesellschaftet wäre. Es scheint sich vielmehr um eine physiologische Infiltration einzelner Zellen zu handeln, die während des ganzen Lebens anhält, aber dergestalt, dass die Lokalisation des Fetts in den einzelnen Schichten der Rindensubstanz zu verschiedenen Zeiten modifiziert ist. Die Zellen erscheinen befähigt, Fett aufzunehmen und abzugeben, ohne dass ihre Konstitution darunter leidet.

Demnach kann man im ganzen auch für die Nebennieren eine Bemerkung Gegenbaurs[13]) bestätigen, die dieser über das allgemeine Fettgewebe gemacht hat: „Im Protoplasma treten Körnchen auf, welche sich zu Tröpfchen vereinigen, diese vergrössern sich, fliessen auch wohl zusammen und bilden allmählich den Körper der Zelle zu einem voluminösen Teil um. Die Zelle hat jedoch dabei nicht ganz ihre Eigenschaft eingebüsst, denn bei eintretendem Schwund des Fetts

gelangt wieder der frühere indifferente Zustand der Zelle zur Erscheinung.“

Diese Beschreibung des Bindegewebes, das unter Umständen mit Fett infiltriert werden kann, ohne doch seine Eigenschaften als Bindegewebe aufzugeben, kann auch auf die Zellen der Nebennieren angewandt werden, nur dass es sich hier wahrscheinlich nicht um eine einfache Deponierung von Reservefett handelt, sondern dieses von den Zellen der Nebenniere direkt weiter verarbeitet wird.

Auf die Exstirpationsversuche von Brown-Séquard[14]) und Tizzoni,[2]) sowie auf die Beobachtung Zanders,[15]) Weigerts[16]) u. a., dass bei Hemicephalie und anderen Bildungsanomalien des Gehirns regelmässig eine Aplasie der Nebennieren zu finden sei, soll hier nicht weiter eingegangen werden, obwohl auch diese Thatsachen ein Beweis dafür sind, dass mit der Degeneration, d. h. mit dem Aufhören der Funktion der Nebennieren, der Organismus leidet und schliesslich zu Grunde geht. Dass schliesslich bei wirklicher Zerstörung der Nebennieren, z. B. durch Tuberkulose, die ganze Konstitution des Individuums in Mitleidenschaft gezogen wird und fast regelmässig ein typisches Krankeitsbild, der Morbus Addisonii, entsteht, der in wenigen Jahren mit dem Tode endigt, das ist zu bekannt, als dass es noch einer näheren Ausführung bedürfte.

Es soll daher jetzt dazu übergegangen werden, die Anordnung der Fettröpfchen in den einzelnen Zonen zu beschreiben, wie es die Untersuchungen ergaben.

Menschliche Nebennieren eignen sich meist deswegen nicht zum genaueren Studium, weil die relativ sehr starke Fettinfiltration nur selten ein klares Bild der einzelnen Zonen zu stande kommen lässt. An weniger fettreichen Präparaten, wie sie sowohl von Kindern als auch Erwachsenen gewonnen

werden konnten, lässt sich jedoch dasselbe Verhalten nachweisen, wie es bei den Nebennieren der Tiere als regelmässig beobachtet werden konnte.

Wenn man sämtliche Präparate der oben angeführten Tiere betrachtet, kann man zusammenfassend Folgendes sagen: Durchgängig sieht man in den drei Zonen nur diejenigen Teile der Zellen mit Fett gefüllt, die den bindegewebigen Septen, resp. Capillaren, resp. Lymphgefässen anliegen.

Bekanntlich ziehen die Gefässe mit grosser Regelmässigkeit von der Kapsel aus in radiärer Richtung zum Centrum, nachdem sie sich dicht unter der Kapsel in Knäueln aufgelöst haben, so dass diesem Bezirke auch von Arnold[17]) der Name „Zona glomerulosa" gegeben wurde, wie überhaupt nur durch den eigentümlichen Verlauf der Gefässe die Struktur der einzelnen Schichten bedingt ist. Abgesehen von einzelnen spärlichen dickeren Septen, die sich direkt von der Kapsel aus in das Parenchym erstrecken, bilden auch die Capillaren die einzige Scheidewand zwischen den einzelnen Zellhaufen, resp. Zellsträngen (Zona fasciculata), resp. einzelnen Zellen (Zona reticularis).

Dass auch die Lymphgefässe in den Nebennieren in bedeutender Menge vorhanden sind, wie Stilling[18]) an Injektionspräparaten gezeigt hat, kommt für unseren speziellen Fall zu wenig in Betracht, als dass eine genauere Beschreibung erforderlich wäre. Es macht nun den Eindruck, dass die Zellsäulen und -haufen, gerade, was ihren Fettgehalt und die Verteilung der Fettröpfchen in den einzelnen Zellen, ja die Anordnung in den Gebieten des Zellkörpers selbst, anlangt, zu den Blut-(oder Lymph-)gefässen in Beziehung stehen. Nähere Angaben sollen diese Behauptung erläutern:

I. In der Zona glomerulosa, die beim Menschen be-

kanntlich ziemlich schmal, aber doch deutlich zu erkennen ist, bemerkt man, dass das Zentrum der Zellhaufen gewöhnlich frei ist; Fettropfen lassen sich nur in der Peripherie der einzelnen „Acini“ nachweisen, wenn man die durch Bindegewebe und Gefässe abgeteilten Zellconglomerate so nennen darf — nach Moers[19]) sollen in einer solchen Abteilung 15—20 Zellen Platz finden —; und zwar sind auch hier nicht die ganzen Zellen erfüllt, sondern nur die Gebiete, die den Septen direkt anliegen. Es muss bemerkt werden, dass bei manchen Tieren, wie Schwein und Kalb, die Zona glomerulosa überhaupt frei von Fettgranulis war, während sie sich beim Menschen so von Fett überladen zeigte, dass an Osmiumsäure-Präparaten nichts von einer Struktur mehr zu erkennen war. Es hat den Anschein, als ob die einzelnen Zonen sich in ihrer Form, Grösse und Funktion (wenn man die Fettaufspeicherung eine Funktion nennen kann) bei den verschiedenen Tierarten nicht vollständig decken. Wenn jedoch Fett vorhanden war, hatte es immer die oben beschriebene Anordnung.

II. Ähnliches lässt sich von der Zona fasciculata sagen. Bindegewebsstreifen in eigentlichem Sinne sieht man hier nur noch sehr spärlich, in der Hauptsache sind es feine Capillaren, die die Zellreihen in ziemlich regelmässigen Abständen trennen; meist zeigen sie auch ein wirkliches Lumen, das hie und da mit roten Blutkörperchen ausgefüllt ist. Die Zellsäulen bestehen aus einer einfachen oder doppelten Reihe von nebeneinander gelagerten Zellen von kubischer oder polygonaler Gestalt. Bei schwacher Vergrösserung sieht man nun an Scharlachpräparaten dunkelrote, radiär verlaufende Striche das im übrigen hell gebliebene Gewebe durchsetzen. Bei starker Vergrösserung bemerkt man, dass diese Striche sich in einzelne Fettröpfchen auflösen, die ganz wie in der Zona glomerulosa in den den Capillaren zugekehrten Gebieten

der Zellen aufgehäuft sind. Man hat also folgendes Bild: Zwischen den ziemlich geraden und parallel verlaufenden Capillaren folgt nach innen zu beiderseits eine tief dunkelrote Schicht von dicht nebeneinander stehenden Fettropfen, während das Zentrum der Zellreihen selbst einen hellen Streifen darstellt, an dem man an genügend dünnen Schnitten die von Fett freien Teile mit Kern der Zellen erkennen kann.

III. Zona reticularis: Wie schon kurz hervorgehoben, ist die Struktur dieser Schicht dadurch gebildet worden, dass die Capillaren sich sehr fein verzweigen, so dass in dem engen Gefässmaschenwerk nur je eine Zelle Platz hat. Die Zellen befinden sich also in dieser Zone nicht in direktem Contakt, was die Nebennieren so von dem gewöhnlichen Bau der Drüsen unterscheidet, dass einige Autoren geneigt sind, dieselben überhaupt nicht für eine Drüse zu halten.

Was den Fettbefund in dieser Schicht anbetrifft, so ist zu sagen, dass bei allen untersuchten Tieren die Zona reticularis nur äusserst selten Fett enthält. Wenn es aber vorhanden ist, so hatte es — mutatis mutandis — ganz dieselbe Anordnung, wie sie früher bei den beiden anderen Zonen geschildert wurde, so dass eine nähere Beschreibung unterbleiben kann. Nur bei mehreren menschlichen Nebennieren war ein ganz eigenartiger Befund zu konstatieren: Danach scheint die Pigmentanhäufung in eigentümlicher Weise zu dem Fettgehalt in der Zona reticularis in Beziehung zu stehen: Einmal sind die Zellen, wo Pigment vorhanden ist, auch immer zu gleicher Zeit durch einen bedeutenden Fettreichtum ausgezeichnet. In der Litteratur war darüber nur eine Angabe von Kölliker[20]) zu finden, der „im Innern der Rindensubstanz gelb-gelbbraun gefärbte Tröpfchen in den Zellen“ beschreibt, „die an Stelle der Fettropfen die Zellen erfüllen, und um so kleiner und

reicher an Farbstoff sind, je näher sie dem Mark liegen". Er fand, dass das Pigment in den grösseren Tropfen an Fett gebunden ist. Kölliker nimmt also direkt eine chemische Verbindung des Pigments mit dem Fett an.

Die fraglichen Zellen der Zona reticularis, die später eventuell durch einen Pigmentgehalt ausgezeichnet werden, zeigen jedoch schon beim Neugeborenen ein von den anderen Zellen abweichendes Verhalten. Während hier ein grosser Teil der Zona fasciculata und reticularis von Fett in Tröpfchenform vollständig frei war, zeigten sich an der Grenze von Rinde und Mark ganz unvermittelt wieder einzelne grosse Zellen stark mit Fett angefüllt, das in Scharlachpräparaten sich mit seiner tiefroten Tinktion von der helleren Umgebung scharf abhob. Dasselbe war an Nebennieren von Erwachsenen, die in ihrer intermediären Schicht kein Pigment aufwiesen, zu konstatieren. Eine, wenn auch bis jetzt unerklärliche Beziehung des Pigments zum Fett muss daher wohl angenommen werden, wie ja auch ähnliche Verhältnisse bekanntlich bei vielen Ganglienzellen des Centralnervensystems vorliegen. Jedenfalls bestätigt dieser Befund die Bemerkung Köllikers über den Zusammenhang, der zwischen Fett- und Pigmentablagerung besteht.

Verteilung der Fettröpfchen in den einzelnen Zonen. Auch hier ist zu sagen, dass jedes Präparat — auch von derselben Tiergattung — ein von dem anderen verschiedenes Aussehen hatte. Gewöhnlich ist die Zona glomerulosa am meisten mit Fett ausgezeichnet, oft auch noch die sich dicht daran anschliessende Schicht der Zona fasciculata, aber meist nur der kleinere periphere Teil derselben. Dieses Bild war fast durchgehend bei den gesamten Schaf-, Kaninchen- und Mäusepräparaten vorhanden. Auch bei den menschlichen Neben-

nieren nahm der Fettgehalt, der direkt unter der Kapsel am stärksten war, konstant nach dem Zentrum hin ab. Um so merkwürdiger war daher die Thatsache, dass beim Schwein und Kalb die Zona glomerulosa von einer Fettanhäufung gänzlich frei war und erst in den Anfangsteilen der Zona fasciculata eine beträchtliche Fettinfiltration begann, die dann allmählich nach dem Zentrum zu abnahm. Es kann hier die schon einmal gemachte Bemerkung wiederholt werden, dass bei den verschiedenen Tierarten die einzelnen Schichten sich nicht decken.

Diffuse Färbung der fettkörnchenfreien Zellen der Rindensubstanz. Auffällig ist an fast allen Präparaten, die mit Scharlach-R. gefärbt sind, dass nicht die Farbe an den Fettröpfchen, die als solche an ihrer starken Lichtbrechung und ihrer Kugelform zu erkennen waren, allein haften blieb, sondern dass auch die Zellen der ganzen Rindenschicht eine diffuse Färbung aufwiesen. Und zwar war diese Färbung nur ganz schwach rosa, so dass sich die tiefrot tingierten Tropfen scharf abhoben. Das Auftreten dieser ganz gleichmässigen Färbung ist vollständig unabhängig davon, ob die einzelnen Zonen mit Fettropfen angefüllt sind oder nicht. Ja, wenn die Tropfen überhaupt vollständig im Präparat fehlen, ist immer noch die diffuse Färbung vorhanden. Dass es sich nicht etwa um eine ungenügende Entfärbung des Scharlachpräparates in 70% Alkohol handelt, sieht man daraus, dass die Marksubstanz ihre vollkommene Farblosigkeit bewahrt hat.

Die Scharlachfärbung ist demnach eine Methode, die die beiden Hauptsubstanzen der Nebennieren histologisch scharf von einander zu trennen vermag. Es muss eine Substanz, und zwar in gelöstem Zustande, in der Rindensubstanz vorhanden sein, die in der Marksubstanz nicht vorkommt; und diese Substanz muss

— wenigstens mit der grössten Wahrscheinlichkeit — wegen seiner Affinität zum Scharlach zu dem Fett in irgend einer Beziehung stehen. Ob eine Vorstufe, ein Abkömmling oder eine Verbindung des Fetts, sei es mit den Alkalien des Blutes (Seife), sei es mit der Phosphorsäure (Lecithin), lässt sich vorläufig noch nicht sagen. Für das Lecithin spricht allerdings, dass auf chemisch-analytischem Wege dieser Stoff in grosser Menge in der Nebenniere gefunden wurde [Alexander,[21]) Virchow[22])], jedoch lässt es sich nicht mikroskopisch nachweisen, und die Überlegungen und Schlüsse, die aus dem Gehalt der Nebennieren an Lecithin gezogen werden könnten, sollen hier nicht berücksichtigt werden. Jedenfalls ist soviel sicher, dass es sich um einen gelösten Körper handelt. Denn auch bei stärkster Vergrösserung (Ölimmersion) ist es nicht möglich, die diffuse Färbung in Körnchen, wenn auch der feinsten Art, aufzulösen. Zu bemerken ist noch, dass ausserhalb der Zellhaufen und -reihen, etwa in der Kapsel oder in den Capillaren, nichts von dieser hellroten Färbung zu beobachten war. Zu erwarten wäre gewesen, dass Osmiumsäure denselben Einfluss auf die fragliche Substanz haben würde, wie das Scharlach-R. Dies war jedoch nicht der Fall, denn alle Präparate, die mit Osmiumsäure behandelt waren, zeigten, dass ausser dem Fett in Tröpfchenform die ganze Nebenniere, also auch die Rindenschichtszellen, nicht auf Osmiumsäure reagierten. Nahm man einen Schnitt von einer Nebenniere, von der Scharlachpräparate nur eine diffuse Rötung ohne Tropfen zeigten, und liess auf ihn Osmiumsäure einwirken, so war absolut kein Unterschied an diesem Präparat von einem frischen Schnitt zu bemerken. Das eben beschriebene Verhalten, das ausnahmslos alle Zellen der Rindensubstanz betrifft, ob sie nun nebenher noch Fett in Tropfenform aufwiesen oder nicht, zeigte sich sowohl beim Menschen, als auch bei den ge-

samten untersuchten Tierarten. Da nirgends eine Abweichung von dem geschilderten allgemeinen Bilde zu beobachten war, so kann eine speziellere Beschreibung der Nebennieren der einzelnen Tiere unterbleiben.

Auf welchem Wege kommt nun die Fettanhäufung zu stande und von welchen Bedingungen ist sie abhängig?

In der Monographie von Alex. Ecker[8]) findet sich die Bemerkung, dass „bei Tieren, die während der Chylifikation getötet waren, sich die »Saugadern« auf der Oberfläche der Nebennieren mit einer weisslichen Flüssigkeit gefüllt zeigten". Er folgerte daraus, dass eine Verbindung der Nebennieren mit dem Darmtractus durch Vermittlung dieser Saugadern gegeben sei, und andere Autoren zogen daraus weitgehende Schlüsse. Dann zeigte aber Stilling,[18]) der diesbezügliche Versuche an Hunden und Kaninchen machte, dass die mit Chylus gefüllten Gefässe zwar über die Nebennieren hinweggingen, sonst aber keine Verbindung mit denselben aufwiesen. Gleichwohl kommt Stilling zu dem Schlusse, dass „in der Verschiedenheit in dem Auftreten der Körnchen in den Zellen, in ihrer Zahl und Grösse verschiedene physiologische Zustände zu erblicken seien". Zu demselben Resultat kommt auch Alexander,[21]) der aber zugleich bemerkt, dass man, nach seiner Meinung, „die Bedeutung der Nebennieren für den Organismus auf mikroskopisch-histologischem Wege nicht wird ergründen können, weil man die chemische Natur der Zelleinschlüsse, Körnchen u. s. w., nicht kennt und ebensowenig die Stoffe, die die eigentümlichen Farbreaktionen geben". Damit sind wohl alle die Substanzen gemeint, die man ausser dem Fett noch in den Zellen der Nebennieren gefunden hat, und über deren Natur ungefähr jeder Autor eine andere Ansicht hat. Was unsere eben formulierte Frage betrifft, so kann man sagen, dass sich zwei Möglichkeiten

denken lassen; entweder kann der augenblickliche Fettgehalt abhängig sein von dem augenblicklichen Zustand der Verdauung und der Art der Fütterung (reichliche Fettnahrung!), oder — und das wäre das Wahrscheinlichere — kann die Fettinfiltration der Nebennieren sich nach dem Allgemeinzustand des Individuums richten, so, dass bei Hunger die Fettanhäufung geringer wird und schliesslich verschwindet, bei guter oder Überernährung dagegen ein vermehrter Fettgehalt zu konstatieren wäre.

Die erste Möglichkeit ist nach den oben vermerkten Untersuchungen und Angaben Stillings eigentlich auszuschliessen, denn wenn die Nebennieren in keiner direkten Beziehung zum Darm stehen, so kann auch davon keine Rede sein, dass sie etwa in dieser Hinsicht eine ähnliche Rolle spielen, wie die Leber. Da aber anzunehmen — und auch wohl schon festgestellt ist, dass das Blut während des Verdauungs- und Resorptionsprozesses neben anderen Nahrungsstoffen auch reicher an Fett ist, so wurden darauf bezügliche Fütterungsversuche an Kaninchen und Mäusen vorgenommen. Die Versuchsanordnung war dabei so, dass die Tiere 4, 6, 12 und 24 Stunden nach der letzten reichlichen Nahrungsaufnahme getötet wurden. Nach Eröffnung der Bauchhöhle konnte man in einigen Fällen die Thatsache, die schon Ecker aufgefallen war, beobachten, dass Lymphgefässe, mit weisslichem Chylus gefüllt, über die Nebennieren wegliefen, jedoch konnte auch bei der genauesten Untersuchung kein Einmünden in dieselben bemerkt werden. Die histologische Untersuchung ergab Folgendes: In keinem Fall konnte durch Vergleichen mit einem sonst gleich ernährten Kontrolltier, das nur die letzte Nahrungsaufnahme nicht mitgemacht hatte, ein Unterschied, was den Fettreichtum anbetraf, festgestellt werden. Dabei ist zu bemerken, dass die Tiere sowohl dasselbe Alter als auch annähernd dasselbe Gewicht vor dem Anstellen des Versuches hatten.

Es folgten darauf die Versuche, die die Frage beantworten sollten, ob der Ernährungszustand einen Einfluss auf den Fettreichtum der Nebennieren hätte. Während zu gleicher Zeit ein Tier mit einer möglichst abwechslungsreichen Nahrung (bei Kaninchen: Möhren, Kohl, Kartoffeln, Weissbrot; bei Maus: Spitzsamen, Zucker, Milch, Speck) gefüttert wurde und ihm soviel wie nur immer möglich zur Aufnahme gereicht wurde, wurde ein anderes in vollständigen Hungerzustand versetzt und bekam nur Wasser. Ein Kontrolltier wurde in derselben Weise, wie auch vorher die beiden anderen, weiter ernährt. Alle Tiere wurden so getötet, dass ein Einfluss der etwaigen letzten Nahrungsaufnahme nicht in Frage kommen konnte. Die Kaninchen, die auf absolute Abstinenz gesetzt waren, wurden nach sechs, die entsprechenden Mäuse nach drei bis vier Hungertagen getötet, soweit sie nicht spontan zum Exitus kamen.

Während nun die Nebennieren des Kontrolltieres einen Fettgehalt aufwiesen, den man als Mittel annehmen kann, nämlich Infiltration der Zona glomerulosa und des Anfangsteils der Zona fasciculata, zeigten sich an den Nebennieren des hungernden resp. überernährten Tieres ganz eklatante Unterschiede: Bei den Nebennieren des ersteren war wohl ein ganz geringer Fettgehalt in der Zona glomerulosa nachzuweisen, aber nur so, dass jeder Zellkomplex von einem sehr feinen, tief dunkelroten Saum umgeben zu sein schien, während alles übrige die rein diffuse Färbung aufwies, deren Eigentümlichkeiten oben besprochen ist. Ganz spärlich, bei schwacher Vergrösserung überhaupt kaum sichtbar, waren radiär gestellte, feine, rote Streifen von Fettkörnchen zu erkennen, die in ihrer Anordnung dem Gefässverlauf folgten.

Ein direkt entgegengesetzter Befund war bei den Nebennieren des überernährten Tieres zu erheben: Hier war Fett

in Körnchenform in der ganzen Rindensubstanz zu bemerken, und die diffuse Farbe war durch die tiefrote Farbe der Fettkügelchen nicht mehr zu erkennen. Ein solches Präparat bot bei schwacher Vergrösserung eine feine Körnelung dar, die sich genau bis zur Grenze der Marksubstanz erstreckte; bei stärkerer Vergrösserung sah man die scheinbar gleichmässig verbreitete Infiltration doch ihr Abhängigkeitsverhältnis zu den einzelnen Capillaren bewahren, indem die den letzteren angelagerten Teile ein bei weitem dunkleres Aussehen aufwiesen, als die von den Capillaren entfernteren.

Über die Befunde der entsprechenden Mäusenebennieren ist zu bemerken, dass diese in jeder Hinsicht dasselbe Verhalten zeigten, vielleicht noch in ausgesprochenerem Masse.

Als Resultat dieser Versuche wäre demnach anzugeben, dass die Nebennieren auf eine Änderung im Ernährungszustand, also auch in der Konstitution des Individuums in verhältnismässig kurzer Zeit reagieren: Während der Fettgehalt bei längerer fortgesetzter Nahrungsaufnahme beträchtlich steigt, geht er bei vollständiger Nahrungsentziehung bis auf eine Wenigkeit zurück. Ob etwa bei länger dauernder Unterernährung, wo jedenfalls auch vollständig der Paniculus adiposus verschwinden würde, auch die Substanz unsichtbar werden würde, die infolge ihrer Reaktion auf Scharlach vorläufig als mit Fett verwandt angesehen werden muss, das müssten entsprechende Versuche ergeben.

Nachträglich fand sich eine Arbeit von Beneke,[23]) die die Pathologie der menschlichen Nebennieren behandelt und über ihr Verhalten im allgemeinen folgende Angaben bringt: „Man findet sie im allgemeinen proportional der ganzen Körperanlage ausgebildet; zart gebaute, schwächliche Kinder haben schmale, fettlose Nebennieren; kräftige, gutgenährte dagegen fetthaltige. Allgemeine Ernährungsstörungen ver-

anlassen entsprechende Veränderung der Nebennieren: fettreiche erwachsene Personen haben auch sehr fettreiche Nebennieren, während bei Kachexie das Fett verschwindet. Diese an menschlichen Nebennieren gemachten Befunde ergänzen sich zu den Thatsachen, die durch Tierversuche festgestellt wurden, zu dem oben angeführten Resultat.

Schliesslich soll noch eine Frage ganz kurz hier behandelt werden, nämlich, ob man berechtigt ist, die stark lichtbrechenden Kugeln, die mit Scharlach die scharfe, tiefdunkelrote Farbe geben, ohne weiteres als Fett anzusehen. In neuerer Zeit behaupten nämlich einige Autoren [von Brunn,[24]) Dostojewski,[25]) Alexander,[21]) und Lubarsch,[26])], dass die bis jetzt als Fett angesprochenen Körnchen nur zum Teil Fett wären. Als Hauptgrund führen sie an, dass neben den eigentlichen Fettröpfchen, die sich in gehöriger Weise mit Osmiumsäure färben, noch Körnchen auftreten, die sich durch Osmiumsäureeinwirkung nicht verändern oder nur einen grauen bis braunen Farbenton geben.

Dass nun neben dem Fett auch andere Substanzen vorkommen, wie Glykogen, die Russel'schen Körperchen u. s. w., wird wohl von keinem bestritten werden. Wenn aber einzelne Autoren deswegen den grössten Teil der Körnchen als nicht zum Fett gehörig ansehen wollen, so gehen sie damit viel zu weit: der Glykogengehalt kommt sicherlich erst in zweiter Linie, was Reichhaltigkeit und auch wohl Bedeutung anlangt. Und sehr viele Körnchen, die deswegen kein Fett sein sollen, weil sie die Osminumsäure nicht vollständig reduzieren, müssen doch als Fett angesehen werden, wie folgendermassen zu beweisen ist: Nach den Arbeiten von Starke[27]) und Handwerk[28]) wissen wir, dass nur Fettsäuren in flüssigem Zustande die Osmiumsäurereduktion geben. Dagegen vermögen chemisch ganz reine Palmitin- und Stearin-

säure und ihre Glyceride Osmiumsäure überhaupt nicht zu reduzieren, weil Palmitin und Stearin nicht flüssig sind. Da es sich aber praktisch immer nur um Mischungen aller drei Fettsäuren resp. ihrer Glyceride handelt, so wird die Ölsäure, je nachdem sie in grösserer oder kleinerer Menge neben den anderen Fettsäuren vorkommt, immer eine mehr oder weniger schwarze bis braune Farbe abgeben, wenn die Präparate mit Osmiumsäure behandelt werden. Nun haben aber ferner die Fettgranula, die von vornherein mit Osmiumsäure nur graue oder gar keine Färbung geben, bei Nachbehandlung mit 70% Alkohol die Fähigkeit, die Osmiumsäure vollständig zu reduzieren. Lässt man also die Schnitte, die 24 Stunden in Osmiumsäure gelegen haben, noch dazu 24 Stunden in Alkohol liegen, so sieht man, dass sämtliche etwa grau oder ungefärbt gebliebene Granula die für Fett charakteristische Farbe angenommen haben. Dies konnte an allen Präparaten, die überhaupt mit Osmiumsäure und darauf mit Alkohol behandelt waren, gezeigt werden. Damit ist auch das wichtigste Argument, das gegen die Fettnatur der Körnchen erhoben wurde, hinfällig. Ganz abgesehen davon, spricht auch der chemisch analytische Nachweis, sowie die typische Reaktion auf Sudan und Scharlach, worauf in dieser intensiven Weise keine andere Substanz reagiert, für die Fettnatur der fraglichen Granula in den Nebennieren.

Die **Resultate** lassen sich folgendermassen zusammenfassen:

I. Die Nebennieren des Menschen und der untersuchten Tiere zeigen normalerweise zu jeder Zeit ihres Lebens — auch schon im fötalen Leben — einen mehr oder weniger grossen Fettgehalt.

II. Die Fettanhäufung in den Nebennieren ist eine physiologische Infiltration.

III. Das Fett ist in allen drei Zonen so ange-

ordnet, dass nur diejenigen Gebiete der Zellen mit Tröpfchen angefüllt sind, die den bindegewebigen Septen resp. den Capillaren anliegen. Die Fettinfiltration steht also zu dem Gefässystem in einem Abhängigkeitsverhältnis.

IV. Die Pigmentanhäufung in der intermediären Zone steht zu der Fetteinlagerung in den Zellen dieser Zone in einer (bis jetzt nicht erklärlichen) Beziehung.

V. Die Verteilung des Fetts in den einzelnen Zonen ist dergestalt, dass meist die Zona glomerulosa und der periphere Teil der Zona fasciculata sehr reich an Fettropfen ist, während der an dem Mark anstossende Teil der Rindensubstanz fettarm oder fettlos ist.

VI. Die Zellen der Rindenschicht färben sich mit Scharlach-R. diffus hellrot: es muss also in ihnen ein gelöster Stoff vorhanden sein, der mit dem Fett höchst wahrscheinlich in irgend einem Zusammenhang steht (Seife — Lecithin). Die Scharlachfärbung ist eine Methode, Rinden- und Marksubstanz scharf von einander zu trennen.

VII. Durch Fütterungsversuche wurde festgestellt, dass der Fettgehalt der Nebennieren unabhängig ist von dem augenblicklichen Zustand der Verdauung oder von der Nahrungsaufnahme.

VIII. Dagegen reagieren die Nebennieren in relativ kurzer Zeit auf eine Änderung des Ernährungszustandes. Der Fettgehalt ist also proportional der allgemeinen Konstitution des Individuums.

IX. Die nur partielle Reduktion der Osmium-

säure durch einzelne Granula beweist nichts gegen ihre Fettnatur.

Im Anschluss an diese normalen Befunde soll über einen Fall von Morbus Addisonii berichtet werden, der, was die Erkrankung der Nebennieren anlangt, manches Ausser-gewöhnliche bietet und gerade Veränderungen betrifft, die mit dem gewöhnlichen Fettgehalt teilweise in Zusammenhang zu bringen sind.

Zuerst mögen die klinischen Thatsachen des Falls mitgeteilt werden, jedoch nur soweit sie zum Verständnis des Falls unumgänglich notwendig sind.

Der Patient, ein 27jähriger Taglöhner, hat im vorigen Jahre zweimal kurz hintereinander das allgemeine Krankenhaus l. d. Isar aufgesucht; beide Krankengeschichten sollen zusammengefasst werden.

Anamnestisch war zu erheben, dass Patient schon seit drei Jahren an Husten und Auswurf leidet, auch mehrere Male Bluthusten bekam. Ferner bemerkte Patient ungefähr seit einem Jahr, dass er immer mehr abmagere und schwächer werde. Er habe sich aus Lebensüberdruss dem Schnapstrinken ergeben und habe zuletzt bis zu einem Liter pro die zu sich genommen. »Seit zwei Jahren besteht eine fleckige Verfärbung der Haut, die in den letzten Wochen beträchtlich stärker geworden ist und sich auch über die Brust erstreckt habe, die bis dahin ganz weiss geblieben war.«

Etwa acht Wochen vor seinem Tode brachte sich Patient eine Schussverletzung durch die linke Lunge bei. Er wurde deswegen in der chirurgischen Klinik vier Wochen lang behandelt, bis von der Verletzung keine wesentlichen Erscheinungen mehr vorhanden waren, und wurde dann zum zweiten Male nach der inneren Abteilung verlegt.

Der objektive Befund ergibt kurz Folgendes:

Es handelt sich um einen ziemlich grossen Mann in stark reduziertem Ernährungszustande; das Fettpolster ist geschwunden, die Muskulatur atrophisch. »Über das Gesicht und den ganzen Körper bemerkt man stark pigmentierte Hautstellen, die folgendes Verkalten zeigen: sie heben sich von der hellen Hautfarbe als stark dunkelbraune Flecken ab, welche im Gesicht namentlich an der Stirn und an den Wangen deutlich sind, auf der Brust besonders an den Mammillen die Haut in grossem Umkreis betroffen haben, und ausserdem an beiden Oberarmen, am Abdomen und ganz besonders am Penis und Skrotum hervortreten. An den Oberschenkeln wird die Pigmentierung schwächer und hört an den Unterschenkeln ganz auf.

In der Mundhöhle finden sich zwei tuberkulöse Geschwüre der Wangenschleimhaut. — Ausserdem ist an der Innenfläche beider Wangen eine deutliche Pigmentierung wahrnehmbar.«

Von dem Lungenbefund soll hier nur so viel bemerkt werden, dass die rechte Lunge die Symptome einer Infiltration des Oberlappens aufwies, die linke Lunge Zeichen einer diffusen Bronchitis.

Das Herz zeigt normale Verhältnisse. Milz und Leber ist etwas vergrössert, das Abdomen eingesunken.

Was das Nervensystem anlangt, so sind die Patellarreflexe nicht unerheblich gesteigert, ein Fussklonus ist dagegen nicht auslösbar.

Die Therapie bestand in der Darreichung von Morphium und Codein, um den quälenden Husten zu mildern; ausserdem wurden Arsen, Eisen und Nebennierentabletten gegeben.

Die Temperatur bewegte sich zwischen 36,5 und 39,6 und betrug meist gegen 38. Puls 80—110. Harnmenge und Beschaffenheit ohne Besonderheit. Stuhl nur alle sechs Tage. In den letzten Wochen des Krankseins litt Patient

an einer hochgradigen psychischen Depression und nahm fast gar keine Nahrung zu sich, „da dies sein Leben nur noch verlängern würde".

Der Blutdruck, der mit dem Gärtner'schen Manometer gemessen wurde, betrug ca. 50 mm Quecksilber.

Im weiteren Verlauf magerte der Kranke immer mehr ab — bis zu 42 kg —, es stellte sich zuletzt grosse Somnolenz und Apathie ein, und unter den Erscheinungen der Herzschwäche ging der Kranke zu Grunde.

Das klinische Bild dieses Falles von Addison'scher Krankheit zeigt so wenig Aussergewöhnliches, dass hier auf eine Besprechung nicht eingegangen zu werden braucht, zumal man nicht sagen kann, was auf Rechnung der Lungenphthise, was auf Rechnung des chronischen Alkoholismus zu setzen ist und was dem Morbus Addisonii zukommt.

Es soll daher sogleich der Sektionsbefund[1]) mitgeteilt werden und zwar ebenfalls nur in den Hauptsachen.

Die äussere Besichtigung brachte zu den Bemerkungen des klinischen Journals nichts Neues. Auch hier wurden die Pigmentierungen festgestellt, ferner der absolute Schwund des Fettpolsters, sowie die Schlaff- und Trockenheit der Muskulatur.

Die rechte Lunge zeigte an der Spitze mehrere Cavernen, und sonst das Verhalten, das man bei der chronischen tuberkulösen Bronchopneunomie sieht. Ausserdem waren Zeichen einer adhäsiven Pleuritis vorhanden. Ebenso links, nur weniger weit vorgeschritten. Hier ist auch ein Seropneumothorax festzustellen. Die bronchialen Lymphdrüsen sind vergrössert, zum Teil von käsigen Knoten durchsetzt.

Am Herzen ist ausser der hochgradigen Atrophie nichts hervorzuheben. Die Milz ist vergrössert (16 cm lang), auf

[1]) Sektions-Journal des pathologischen Instituts Nr. 1117 1901.

dem Medianschnitt sieht man einen gelben, verkalkten, erbsengrossen Knoten.

Die Mesenterialdrüsen sind vergrössert, von feiner gelblicher, etwas verwachsener Schnittfläche.

Von den Verdauungsorganen zeigen Magen-, Dünn- und Dickdarm keine Besonderheiten, nur im Coecum sieht man ein paar cirkuläre, zackige, unregelmässige Ulcerationen, am Grunde nekrotische Belege und graue Knötchen aufweisend.

Die Leber ist ziemlich klein und hat etwas stumpfe Ränder, die Schnittfläche ist blass, zeigt aber regelmässige Muskatnusszeichnung. An einer Stelle ist ein verkalkter, erbsengrosser, käsiger Herd mit narbiger Umgebung, unmittelbar unter der Kapsel, vorhanden.

Die Nieren zeigen keine Abweichung vom Normalen.

Die Diagnose lautete: Chronische tuberkulöse Bronchopneumonie beider Lungen mit Collapsinduration, Cavernenbildung und Seropneumothorax.

Die linke Nebenniere misst in ihren grössten Durchmessern 5 und 3 cm. Gewicht 6,5 gr; die Oberfläche ist höckerig. An derselben scheinen gelbliche hirsekorn- bis hanfkorngrosse Hervorragungen durch, die überall ziemlich gleichmässig verteilt sind und manchmal zu grösseren, bis erbsengrossen Komplexen confluieren. Auf der Schnittfläche zeigt sich die Rindenschicht stark verschmälert, dabei aber ziemlich deutlich von der Marksubstanz abgegrenzt. Die Rinde ist nicht von gleichmässig gelber Färbung, sondern zeigt ebenfalls die hanfkorngrossen Herde, zum Teil nebeneinander, zum Teil confluierend, zum Teil scharf abgerundet, zum Teil in die graubraune Grundsubstanz des Rindengewebes allmählich übergehend, offenbar Reste des ursprünglich in ganzer Ausdehnung fetthaltigen Rindengewebes. —

Die Marksubstanz ist von grauer Farbe und nimmt einen grösseren Raum ein, als dies gewöhnlich bei den Nebennieren dieses Alters der Fall zu sein pflegt.

Die rechte Nebenniere hat ein etwas kleineres Volumen, sie wiegt 5,5 gr. Auf der Oberfläche und Schnittfläche zeigt sie ein ganz ähnliches Verhalten, wie die linke. Hier sieht man besonders deutlich, wie die gelben Knötchen, die bei der Beschreibung der Oberfläche der linken Nebenniere hervorgehoben wurden, auch vielfach die Rinde durchsetzen. Sie erstrecken sich jedoch an keiner Stelle in die Marksubstanz hinein, sondern, wenn sie in der Rindensubstanz selbst nicht Platz finden, ragen sie über das eigentliche Niveau der Oberfläche hervor.

Mikroskopisch sieht man die Kapsel nicht verdickt, jedoch scheinen die Bindegewebszüge, die sich von der Kapsel in das Parenchym erstrecken, stark vermehrt zu sein. Bei schwacher Vergrösserung fällt auch die starke Verkleinerung der Rindenschicht ganz besonders auf, die im Scharlachpräparat sich durch die rosarote Farbe deutlich und scharf von der etwas gelblich gefärbten Marksubstanz abhebt. Diese selbst ist der von anderen Präparaten gegenüber beträchtlich vergrössert. Besonders auffallend ist dies, wenn man zum Vergleich eine Nebenniere heranzieht, die von einem gleichalterigen, auch an Phthise zu Grunde gegangenen Manne gewonnen wurde. Während in dieser von der Marksubstanz nur ein ganz schmaler Saum um die Centralvenen zu sehen ist, woran sich sofort die stark mit Fett gefüllten Zellen der Zona reticularis anschliessen, nimmt die Marksubstanz unserer Nebenniere eine Grösse ein, die dem ganzen Durchmesser der Rindenschicht gleichkommt, ja ihn an einigen Stellen weit überragt. Wenn man weiter danach forscht, wodurch diese bedeutende Vergrösserung bedingt ist, so sieht man die Gefässe und die Zellen beträchtlich vermehrt. Im

übrigen lässt sich aber an den Zellen kein abweichendes Verhalten nachweisen.

Es soll nun zuerst die oben erwähnte Nebenniere eines Phthisikers betrachtet werden, die, abgesehen von ihrem vermehrten Fettgehalt, wie er zugleich auch bei der Leber zu beobachten war, als eine normale Nebenniere des Erwachsenen anzusehen ist. Bekanntlich zeigt eine solche nirgends höckerige Hervorragungen, sondern hat eine glatte Oberfläche. Der Fettgehalt ist dicht unter der Kapsel am reichsten, nimmt dann nach dem Zentrum zu allmählich an Stärke ab, um zeitweise ganz zu verschwinden und erst in der Zona reticularis wieder stärker zu werden. Darauf folgt dann die schon erwähnte Marksubstanz in ganz geringer Ausdehnung. So auch in der vorliegenden Nebenniere: dicht unter der Kapsel sind die Zellen der Zona glomerulosa gleichmässig in der ganzen Nebenniere am meisten mit Fettröpfchen angefüllt, so dass im Osmiumpräparat die Zellconglomerate ganz schwarz aussehen und nur die Conturen der Komplexe um so schärfer hervortreten. (Im Scharlachpräparat sieht man allerdings trotz des Fettreichtums sowohl die Zellen deutlich von einander geschieden, als auch den Kern in der Mitte einer jeden Zelle liegen.)

Es folgt darauf eine ebenso stark mit Fett infiltrierte Schicht der Zona fasciculata, die im osmierten Präparat dasselbe Verhalten wie die Zona glomerulosa zeigt, nur dass hier statt der schwarzen Kreise, gemäss dem Bau dieser Zone, schwarze Streifen von ziemlicher Länge auftreten. Zwischen einander lassen sie ganz konstant einen etwas feineren weissen Streifen frei, der den Verlauf der Capillaren andeutet.

Allmählich nach innen zu werden dann die Zellsäulen schmaler, indem die einzelnen Zellen infolge ihres verminderten Fettgehalts an Grösse abnehmen und nun auch

isoliert zu erkennen sind. Aus den continuierlichen Streifen werden also Punkte, die streifenförmig angeordnet sind. Und diese Punkte stellen sich bei starker Vergrösserung als einzelne Zellen dar, die einen unvergleichlich geringeren Fettgehalt aufweisen als die früheren, so dass diese centrale Schicht der Zona fasciculata im ganzen ein helleres Aussehen darbot. Wohl gemerkt zieht sich dieser Bezirk annähernd ringförmig um die ganze Nebenniere herum, so dass also auf eine konzentrische, tief dunkelgefärbte Schicht eine ebenso konzentrische, heller gefärbte folgt. Im weiteren Verlauf nach dem Zentrum zu füllen sich die Zellen wieder allmählich mit Fettröpfchen, und in der Zona reticularis ist etwa dasselbe Verhältnis wieder hergestellt, wie von der Zona glomerulosa beschrieben wurde, natürlich mutatis mutandis: da in der Zona reticularis jede Zelle einzeln liegt, stellt hier eben jede Zelle einen tief dunklen Körper dar. An der Grenze zwischen Mark- und Rindensubstanz wird der Höhepunkt der Tinktionsintensität erreicht, so dass diese Grenze sich als besonders stark gefärbter Saum im Scharlachpräparat darstellt. (Über die Beziehung, die zwischen Fett- und Pigmentanhäufung anzunehmen ist, ist früher bereits einiges bemerkt worden.)

Daneben soll nun die Nebenniere des Addisonfalls gehalten werden, und zwar soll zuerst die Struktur der Rindenschicht erläutert werden und darauf der Fettgehalt der verschiedenen Zonen.

Die Struktur kann man sehr gut an Schnitten erkennen, die mit Hämatoxylin gefärbt sind. Die Zonen mit ihren typisch angeordneten Zellen waren allesamt gut von einander zu unterscheiden, nur fiel eine bedeutende Kleinheit der einzelnen Zellen auf; auch schien — wie schon gesagt — das Bindegewebe, das zwischen den Zellkomplexen der Zona glomerulosa resp. den Zellsäulen der Zona fasciculata ge-

wöhnlich nur ganz spärlich, ja meistens überhaupt nicht sichtbar ist, beträchtlich verdickt zu sein, und zwar nicht durchgängig, sondern nur an manchen Stellen, ähnlich wie es etwa auch bei der interstitiellen Nephritis zu beobachten ist, wo auch einzelne Teile des Parenchyms betroffen werden, während andere ganz frei von jeder pathologischen Veränderung bleiben. Abgesehen, dass ferner alle drei Zonen, namentlich die Zona fasciculata, beträchtlich verschmälert waren, war keine besondere Abweichung von der gewöhnlichen Struktur zu bemerken.

Um so mehr fiel diese jedoch auf, wenn man die Rindenschicht auf ihren Fettgehalt hin betrachtete. Da war zunächst zu konstatieren, dass eine Unregelmässigkeit herrschte in Verteilung und Anordnung, wie sie sonst nirgends zur Beobachtung gekommen ist. Es überwog im allgemeinen gegenüber der konzentrischen Schichtung eine inselförmige Anordnung. Grösstenteils wies die Rindensubstanz nur die an anderer Stelle besprochene diffuse Färbung (im Scharlachpräparat) auf, und zwar von der Kapsel an ohne Unterbrechung direkt bis zur Grenze von Rinden- und Marksubstanz. An einzelnen Stellen trat dagegen, nicht scharf von der Umgebung abgegrenzt, mit einem Mal eine tiefrot gefärbte Insel auf, die sich als ziemlich starke Fettinfiltration einzelner Zellkomplexe herausstellte. In der Lage dieser Inseln war eine Gesetzmässigkeit nicht zu erkennen. Einzelne stiessen bis an die Kapsel, andere nahmen die ganze Breite der Zona fasciculata ein, indem einzelne Zellen sich allmählich mit Fett füllten, worauf nach dem Zentrum — der Insel (!) — zu der Fettgehalt recht intensiv wurde und nach der Peripherie hin wieder abnahm. Also in dieser Beziehung könnte man schon von einer bestimmten Anordnung reden, nur dass eben dieses Verhalten ganz aus dem Rahmen des Normalen fällt.

Übrigens soll noch einmal betont werden, dass der Übergang von fettreichen zu fettlosen Partien sich allmählich vollzieht, während später auf einen anderen Befund hingewiesen werden wird, wo sich die entgegengesetzte Erscheinung geltend machte. Auffällig war an dem Präparat besonders, dass fast an keiner Stelle der Zona glomerulosa, die doch in dem erstbeschriebenen Präparat — und auch an allen andern — den grössten Fettgehalt aufwies, nichts von einer Infiltration zu bemerken war. Auch zeigte sich an der Grenze von Mark- und Rindensubstanz in den Zellen weder Pigment- noch stärkere Fettanhäufung.

Kurz zusammengefasst, kam das ganze Verhalten etwa den Nebennieren gleich, die von Kaninchen und Mäusen gewonnen waren, nachdem diese mehrere Tage lang auf absolute Abstinenz gesetzt waren. Nur hatte man hier immer eine gleichmässige Anordnung der Fettröpfchen in den einzelnen Zonen, wenn überhaupt noch Fett vorhanden war, während hier an einzelnen Stellen, unregelmässig in der Rinde zerstreut, Inseln von mit Fett angefüllten Zellen auftreten.

Eine Merkwürdigkeit nun, die sofort beim Betrachten des Präparats auffiel, war folgender Befund: Nach dem makroskopischen Aussehen hätte man die gelben hirsekorn- bis hanfkorngrossen Knötchen, die die Oberfläche bedeckten und sich auf den Innern der Rindensubstanz zeigten, am ehesten für Tuberkelknötchen halten können, zumal ja bei dem Kranken eine weit vorgeschrittene Tuberkulose der Lunge, des Darms, ja sogar der Mesenterialdrüsen nachzuweisen war. Auch die Häufigkeit der Tuberkulose der Nebennieren gegenüber andersartigen Erkrankungen bei Morbus Addisonii sprach dafür. Um so überraschender war es, dass das mikroskopische Bild diese Vermutung nicht bestätigen konnte. Bei der Betrachtung eines mit Hämatoxylin ge-

färbten Schnittes war nämlich Folgendes zu beobachten: Die auf- resp. eingelagerten Körper stellten sich als grosse Zellhaufen dar, die meist nach allen Seiten hin von dem eigentlichen Nebennierenparenchym durch eine ziemlich dicke Kapsel abgeschlossen waren. Im Innern einer jeden solchen Kapsel zeigten sich fast regelmässig — wenn der Schnitt durch den Mittelpunkt der „Kugel" ging — so typisch angeordnete Zellen, dass man fast berechtigt war, von einer „Nebenniere en miniature" zu sprechen, nur dass die Marksubstanz in ihr vollkommen fehlte. Hier fiel daher noch mehr die Ähnlichkeit mit einem Leberacinus auf: aussen Kapsel, darauf radiär angeordnete Zellen und Capillaren zwischen den Zellsäulen; nur die Vena centralis fehlte, um die Übereinstimmung vollständig zu machen. Die Zellen unterschieden sich in ihrer Gestalt und Anordnung in nichts von den Rindenzellen, nur die Grösse schien beträchtlicher zu sein.

An günstigen Schnitten konnte man ferner beobachten, wie die Zellreihen der Zona fasciculata sich direkt in die Zellreihen der Hervorragungen und der sonst durch Bindegewebe abgegrenzten Neubildungen, die unter Umständen so mächtig waren, dass sie die Zellen des eigentlichen Parenchyms beiseite drängten, fortsetzten.

Am meisten aber unterschieden sich diese abgegrenzten Zellkomplexe dadurch von dem übrigen Gewebe, dass sie sämtlich einen enormen Fettreichtum aufwiesen, der in mit Osmiumsäure oder Scharlach gefärbten Schnitten um so mehr auffiel, als die anderen Teile so ausserordentlich arm an Fett waren. Hier aber begann sofort eine reichliche Infiltration dicht unter der bindegewebigen Hülle und setzte sich bis ins Zentrum hinein fort, dabei scheinbar da am meisten sichtbar, wo die Capillaren verliefen; also auch in dieser Beziehung ein ganz ähnliches Bild, wie in gewöhnlichen Nebennierenpräparaten als Regel gefunden ist: die Zellsäulen nach den

Capillaren zu am tiefsten gefärbt, in den am meisten den Capillaren abgewandten Gebieten den geringsten Fettgehalt aufweisend. Diese Gebilde kommen demnach in ihrem Verhältis nzum Fett dem gewöhnlichen Verhalten der Nebennieren am nächsten.

Mit dieser Thatsache ist zugleich ein Anhaltspunkt für die Diagnose gewonnen: Dass zuvörderst eine hochgradige Atrophie der Rindensubstanz besteht, geht aus der bedeutenden Volumsabnahme hervor, und zwar ist diese durch eine Hypoplasie der Zellen, verbunden mit teilweisem Schwund der Fettröpfchen, bedingt. Was die Einlagerungen und Knötchen anlangt, so könnten sie einmal multiple Adenome sein, die zwar denselben Bau, wie ihr Muttergewebe, zeigen, aber ihre Fremdartigkeit durch ihr anderes Verhalten zum Fett dokumentieren. Man kann aber auch die Möglichkeit nicht ausschliessen, dass es sich um regenerative Vorgänge handelt, die wegen der Atrophie und jedenfalls dadurch bedingten Funktionsunfähigkeit des grössten Teils der Rinde stattgehabt haben; der Fettgehalt würde dann beweisen, dass die genannten Neubildungen die Funktion der Nebenniere übernommen haben. Dafür liessen sich auch folgende, von Aschoff[29]) im Referat mitgeteilte Beobachtungen anführen, die im allgemeinen von Regeneration und Hypertrophie drüsiger Organe handeln; dort heisst es: „Lokale Regeneration, d. h. typischer Wiederersatz des Verlorengegangenen, hypertrophische und hyperplastische Kompensation, greifen vielfach ineinander.“ So ist nach partieller Exstirpation der Niere eine starke Hypertrophie des Restes oft nachgewiesen worden. Es wird ferner auf hypertrophische Vorgänge bei interstitieller Nephritis und cirrhotischer Leber hingewiesen und darauf aufmerksam gemacht, „dass Adenombildung zu den Hypertrophieen in Schrumpfniere und Schrumpfleber in naher Beziehung stehen“. Diese letzte Bemerkung würde auf unseren

Nebennierenfall direkt anzuwenden sein: denn, wie oben gesagt, sind Zeichen vorhanden, die sowohl für Adenom sprechen (Abkapselung) als auch für regeneratorische Hypertrophie (Struktur und Bau der Zellen, Anordnung und Fettinfiltration). Eine Hypertrophie einer Nebenniere nach Exstirpation resp. Erkrankung der andern hat Stilling[30]) u. a. beschrieben, also aussergewöhnlich wäre das in unserem Falle nicht. Jedoch könnte das herdförmige Auftreten des neugebildeten Gewebes zu Bedenken Anlass geben. Aber dies kann man sich so erklären, dass nur einzelne Inseln der Rinde funktionsfähig — also auch regenerationsfähig — geblieben sind, wie es ja auch bei Schrumpfniere und Lebercirrhose der Fall ist.

Wenn man sich auf einen teleologischen Standpunkt stellen will, müsste man sagen, dass es sich bei der multiplen Adenombildung um eine kompensatorische Hypertrophie, d. h. um eine starke Vergrösserung der erhaltenen Läppchen, handelt, die durch Vermehrung und Volumszunahme der Zellen bedingt ist und den Zweck hat, die Funktion der verloren gegangenen Rindensubstanz teilweise zu ersetzen, was in unserem Falle jedoch nicht vollkommen gelungen ist, da Symptome der Addisonkrankheit aufgetreten waren und bestehen blieben.

Die Diagnose kann folgendermassen formuliert werden: Fettatrophie der Rindensubstanz beider Nebennieren mit multipler (kompensatorischer) Adenombildung.

Litteratur.

1. Nothnagel H., Experimentelle Untersuchungen über die Addison'sche Krankheit. Zeitschrift für klin. Med. I. 1880.
2. Tizzoni G., Über die Physio-Pathologie der Nebennieren. Zieglers Beiträge der path. Anat. und allg. Path. VI. 1889.
3. Abelons } citiert in Nothnagels Spez. Pathol. und
4. De Dominicis } Therapie Bd. XVII.
5. Pal, Exstirpation der Nebennieren bei Hunden. Wiener kl. Wochenschrift 1894.
6. Leydig F., Lehrbuch der Histologie des Menschen und der Tiere. 1857.
7. Wiedersheim R., Grundriss der vergl. Anat. der Wirbeltiere. 1898.
8. Ecker Alex., Der feinere Bau der Nebenniere beim Menschen und der Wirbeltierklassen. 1846.
9. Michaëlis, Über Fettfarbstoffe. Virchows Archiv 164. 1901.
10. Birch-Hirschfeld, Path. Anatomie. 1877.
11. Klebs E., Handbuch der path. Anatomie. 1876.
12. Ziegler E., Lehrbuch der allg. Pathologie und patholog. Anatomie. 1898.
13. Gegenbaur C., Lehrbuch der Anatomie des Menschen. V. Aufl. 1892.
14. Brown-Séquard, Recherches experimentales sur la physiologie des capsules surrénales. Arch. genér. de médec. 5. Série. Tome VIII.
15. Zander R., Über funktionelle und genetische Beziehungen der Nebennieren und anderen Organe zum Grosshirn. Zieglers Beiträge zur path. Anat. und allg. Path. VII. 1890.

16. Weigert C., Hemicephalie und Aphasie der Nebennieren. Virchows Archiv. C. 1885.
17. Arnold J., Ein Beitrag zu der feineren Struktur und dem Chemismus der Nebennieren. Virchows Archiv. XXXV. 1866.
18. Stilling H, Zur Anatomie der Nebennieren. Virchows Archiv. CIX. 1897.
19. Moers A., Über den feineren Bau der Nebennieren. Virchows Archiv. XXIX. 1864.
20. Kölliker (Ebner), Handbuch der Gewebelehre. 1899.
21. Alexander C., Untersuchung über die Nebennieren und ihre Beziehungen zum Nervensystem. Zieglers Beiträge der path. Anat. und allg. Path. Band XI, 1. 1891.
22. Virchow R., Zur Chemie der Nebennieren. Virchows Archiv. XII. 1857.
23. Beneke, Pathol. Anatomie der Nebennieren, in Zülzers Handbuch der Harn- und Geschlechtsorgane.
24. von Brunn A., Ein Beitrag zur Kenntnis des feineren Baues und der Entwicklungsgeschichte der Nebennieren. Arch. für mikrosk. Anat. VIII. 1872.
25. Dostojewsky A., Ein Beitrag der mikroskopischen Anatomie der Nebennieren bei Säugetieren. Archiv für mikroskopische Anat. XXXII. 1886.
26. Lubarsch O., Beiträge zur Histologie der von Nebennierenkeimen ausgehenden Nierengeschwülste. Virchows Archiv. CXXXV. 1894.
27. Starke, Fettgranula und Osmiumsäure. Archiv für Physiologie von Du Bois-Reymond. 1895.
28. Handwerk, Verhalten der Fettkörper zu Osmiumsäure. Zeitschrift für Mikroskopie. XV. 1899.
29. Aschoff L., Regeneration und Hypertrophie (Referat). Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse der allg. Path. V. 1898.
30. Stilling H., Kompensatorische Hypertrophie der Nebennieren. Virchows Archiv CVIII und Virchows Archiv CXVIII.

Lebenslauf.

Am 23. September 1877 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Rud. Ewald zu Charlottenburg geboren. Vom Jahre 1884 an besuchte ich das Kaiserin Augusta-Gymnasium zu Charlottenburg, wo ich Ostern 1897 das Abiturientenexamen bestand. Vor dem Physicum bezog ich die Universitäten Berlin und Freiburg i. B. und bestand in ersterer das medizinische Vorexamen. Die fünf klinischen Semester verbrachte ich wechselweise in Berlin, Leipzig und München.

Ausserdem war ich als Coassistent im Krankenhaus zu Charlottenburg thätig, und zwar Ostern 1900 und 1901 in der chirurgischen Abteilung (Prof. Dr. Bessel-Hagen) und Michaelis 1900 in der inneren Station (Prof. Dr. Grawitz).

Im November 1901 unterzog ich mich in München dem Staatsexamen, das ich am 22. Januar 1902 vollendet habe.

Bei der Herstellung der vorliegenden Arbeit wurden mir gute Ratschläge, die besonders technische Fragen betrafen, und freundliche Unterstützung von verschiedenen Seiten zu teil; namentlich möchte ich Herrn Professor Dr. Schmaus für die vielerlei Anregungen und die liebenswürdige Hilfe bei Abfassung der Arbeit meinen herzlichen Dank aussprechen.